

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 203

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe, Henri, Sylvain BONNAUD

Né le 24 Avril 1930 à NEUILLY-sur-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le

**LES REACTIONS MORTELLES
PROVOQUÉES PAR LA PENICILLINE**

Président : Monsieur DÉGOS (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI'

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:--

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe, Henri, Sylvain BONNAUD

Né le 24 avril 1930 à Neuilly-sur-Seine

--:--

Présentée et soutenue publiquement
le

--:--

LES REACTIONS MORTELLES
PROVOQUEES PAR LA PENICILLINE

--:--

Président : Monsieur DEGOS (Professeur)

--:--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G. LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur. {	Hôtel-Dieu BROCC
	Broussais G.d'ALLAINES
	Salpêtrière MOULONGUET
	Cochin QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	{ FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	{ DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	{ ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	J. BESANÇON
	MOREAU
	(de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	(LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	(LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	DAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL	Pat. Chir.	(DUBOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
Ana. Path.	Melle GAU-	Pat. expé-	(GOSSET
	(THIER V.		(LAURENCE
	(BUSSER		(LORTAT-JACOB
Bactério- logie	(GOUYGOU		(MATHEY
	(CHRISTOL	Pat. expé-	(OLIVIER (Cl)
Biol. méd.	(NEVOT		(POILLEUX
	(BOURLIERE		(THOMERET
Chimie méd.	(ETTORI		(VERNE (J M)
	(POLONOVSKI J	riment.	(MAURICE
Dermato-syphil.	DUPERRAT		(LOEPER
Embryologie	(TUCHMANN		(BOUVIER
	(BULLIARD		(BOUDIN
Histologie	(COUJARD	Pat. méd.	(BRICAIRE
	(N...		(BRISSAUD
Hydrologie	(CORNET		(CASTAIGNE
	(BOYER		(CONTE
Hygiène	(DEPARIS		(DEROT
	(BASTIN	Pat. méd.	(DOMART
Mal. infect.	(DEROBERTE		(LAMOTTE
	(GAULTIER		(LAROCHE
Médecine)	(HADENGUE		(MACREZ
légale et	(DAVID		(MILLIEZ
du Trav.)	(LHERMITTE	Pat. méd.	(PEQUIGNOT
Neurochir.	(GRASSET		(PERRAULT
	(LE LORIER		(RAMBERT
Neurologie	(LEPAGE		(ROYER
	(MERGER		(THIEFFRY
Obstétrique	(MORIN	Pédiatrie	(TURIAF
	(RAVINA		(WOLFRAMM
	(ROBEY		(JOSEPH
	(BREGEAT		(POLONOVSKI Cl
Ophtalmo- logie	(DESVIGNES	Pharmacol.	(MOZZICONACCI
	(JUDET		(Melle LEVY
Orthopédie	(AUBRY	Physiol.	(CHEYMOL
	(MADURO		(BARGETON
Oto-rhino- laryngo.)	(BRUMPT		(DEJOURS
Parasito.	(CHABAUD		(PARROT
	(ABOULKER	Physique	(DJOURNO
Parasito.col.	(BARCAT		(GOUGEROT
	(BAUMANN	Pneum. phthis.	(KREIS
Pat. chir.	(CAUCHOIX		

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III... PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir	{ PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique mēl.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique }	{ ECALLE		{ MARCHAL
obstét. }	{ MAYER		{ SOULIE
Clinique }	{ OFFRET		
ophtal }	{ RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... { Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. { LE NOIR
..... { METIN
..... { QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

Que cette thèse soit un
hommage à leur persévérance
et le témoignage de ma
profonde affection.

A mes Beaux Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme,

Fidèle compagne de mes bons
et mauvais jours.

A mon Frère,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur DEGOS

Professeur de Clinique des mala-
dies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de
Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MONCEAU

Chef de Service à l'Hôpital de
Beaumont-sur-Oise

Son amitié restera un de
nos plus précieux souvenirs.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

LES REACTIONS MORTELLES
PROVOQUEES PAR LA PENICILLINE

-:-

- I -

INTRODUCTION

:-

Chaque jour, il se pratique des milliers de traitements par la pénicilline, et l'on ne peut que s'étonner de l'extrême rareté des incidents et accidents signalés.

S'il est impossible de chiffrer le pourcentage des complications de la pénicillinothérapie, il apparaît comme certain que ce pourcentage est faible, et plus encore, proportionnellement parlant, si l'on ne retient que les accidents mortels.

Notre attention vient d'être attirée sur un cas d'intolérance mortelle à la pénicilline, exposé tout récemment par deux auteurs italiens, CECCHINI et FERRETTI. Ces auteurs ont vu la mort survenir en une minute à la suite d'une injection intradermique d'une dose très faible destinée à hâter de la susceptibilité du sujet, réputé intolérant, et, de plus, atteint de crises d'asthme.

Ces auteurs affirment qu'aucun cas analogue n'a été encore publié.

En fait, nous avons retrouvé un autre

cas d'évolution mortelle après injection intra-dermique de pénicilline. Etendant nos recherches, nous avons réussi à collationner trente quatre observations d'accident mortel imputable à une réaction allergique post-pénicillinique. Nous avons été frappé par la diversité des circonstances étiologiques, puisque ces réactions fatales ont été secondaires aussi bien à l'injection intra-dermique, qu'intra-musculaire ou intra-rachidienne ; qu'elles ont été observées à la suite de doses variables, de préparations antibiotiques diverses, chez des sujets traités pour des indications très différentes. Enfin, si la mort a pu se produire en une ou quelques minutes, elle a également pu demander parfois quelques heures.

Mais l'ensemble des conditions d'apparition des accidents, le mode clinique sur lequel ils ont évolué, les constatations anatomopathologiques faites dans une certaine proportion des cas, tout permet de conclure à une réaction allergique, à une hypersensibilité à la pénicilline, qu'il y ait eu un traitement antérieur, ou un terrain allergique, en particulier conditionné par une infection de longue durée (syphilis) ou par un asthme.

Les accidents observés ne relèvent pas de la pénicilline en tant que substance chimique spécifique ; ils peuvent se produire avec n'importe quel médicament, toxique ou non, car son introduction constitue à elle seule une agression suffisante pour entraîner, si les conditions s'y prêtent, des réactions allant de manifestations minimales de choc, d'une éruption cutanée, au grand syndrome anaphylactique avec déplacement des liquides extra et intra-

cellulaires, phénomènes neurovégétatifs d'inhibition et mort.

Les trente cinq observations que nous avons réunies ici appartiennent à tous les pays. Cependant, nous noterons la grande prédominance de cas anglo-saxons, et plus précisément américains, ce qui peut s'expliquer d'une part par le grand nombre de malades traités, d'autre part par le grand nombre de publications qui permettent de recueillir la plupart des observations dignes d'intérêt.

En France, nous n'avons relevé que quatre observations de cette nature ; en 1949, celle de CHAPTAL et collaborateurs, concernant une injection intra-rachidienne de pénicilline avec accidents convulsifs ;

En 1950, le cas de MERKLEN et CAMBIER, une syphilis nerveuse ancienne qui se compliqua, à la suite de la pénicillinothérapie, d'une réaction de Jarisch-Herxheimer mortelle.

En 1951, le cas de PASTEUR VALLERY-RADOT et collaborateurs, avec crise épileptique mortelle secondaire à l'injection intra-rachidienne de pénicilline au décours d'une méningite à méningocoques .

En 1955, enfin, le cas mortel d'intolérance à la pénicilline rapporté par ROMIEU et collaborateurs.

Notre travail comportera deux parties :

- Dans la première, nous exposerons les cas cliniques que nous avons pu réunir et pour lesquels nous disposions des dossiers nécessaires ;

- Dans la seconde, nous en ferons la discussion étiopathogénique en cherchant à faire une synthèse de ces cas dispersés ; identité ou diversité des modes d'administration, nature de la préparation pénicillinique utilisée, traitements antibiotiques antérieurs susceptibles d'avoir créé un état d'hypersensibilité, date d'apparition des accidents, immédiats ou retardés, nature des lésions anatomopathologiques constatées lors des autopsies, présence et nature d'autres manifestations d'allergie, réalité du choc allergique enfin.

Certes, il s'agit d'une étude plus dogmatique que pratique étant donné la rareté des faits dont nous allons nous occuper. Ces faits méritent cependant toute notre attention, étant donné leur gravité. L'innocuité reconnue et chaque jour vérifiée du traitement pénicillinique tel qu'il est actuellement conduit laisse cependant un très faible risque persister, les observations que nous allons citer en sont la preuve. Il faut donc les connaître, en tenir compte, et mettre pour soi toutes les chances de les éviter.

- II -

EXPOSE CLINIQUE

-:-

Dans la discussion étiopathogénique qui suivra ce chapitre, nous grouperons les cas exposés selon leurs analogies et leurs oppositions pathogéniques et étiologiques. Aussi, pour l'étude clinique des observations, adopterons-nous un ordre chronologique, ce qui nous permettra de juger si l'amélioration des techniques et la précision des indications vont ou non faire régresser les accidents thérapeutiques graves.

c°°

Les accidents ont été rares au début de l'emploi de la pénicilline, car la plus grande prudence présidait au choix des doses et des malades, et aussi, parce que le nombre des traitements restait bas.

Nous avons cependant trouvé un cas de collapsus aigu grave mais non mortel à la suite d'une injection de pénicilline faite par CORNIA et collaborateurs en 1945, avec test cutané immédiatement positif pour l'antibiotique.

Le premier cas mortel paraît être celui de BARKSDALE, FROST et NOLAN, publié en 1948 et concernant une réaction mortelle chez un matelot traité par la pénicilline.

En 1948, RABINOVITCH et SNITKOFF, ayant insisté sur la fréquence et la bénignité des accidents allergiques par la pénicilline, ont rapporté ce qu'ils pensent être le premier cas mortel d'intolérance. Il s'agissait d'une femme de 72 ans qui avait reçu 4 millions d'unités en dix jours pour une appendicite gangréneuse. Une semaine après la fin du traitement, soit dix sept jours après la première injection, se développe une érythrodermie exfoliatrice généralisée, aboutissant à la mort en quinze jours, malgré toutes les tentatives thérapeutiques. Deux enfants de la malade ont présenté des réactions d'intolérance bénignes d'ailleurs au même antibiotique. Une telle intolérance, poursuivent les auteurs, doit être envisagée et recherchée lorsqu'on entreprend un traitement par la pénicilline afin d'éviter de telles catastrophes, heureusement rarissimes.

En 1949, DIEFENBACH a rapporté un cas de réaction de Jarisch-Herxheimer mortelle avec dilatation anévrysmale brusque de la crosse et de l'aorte descendante, et occlusion bronchique totale secondaire chez un Noir de 72 ans, traité par la pénicilline pour pneumonie; le malade était porteur d'une aortite syphilitique. Des ruptures d'aorte au niveau de lésions d'aortite spécifique ont été signalées dans les suites de la pénicillinothérapie par MOORE, par CALLAWAY; mais la réalité du choc anaphylactique médicamenteux est dans ces cas assez discutable. Nous ne les avons donc pas retenus.

WALDBOTT en 1949, a rapporté le cas d'une femme de 39 ans, asthmatique, qui succomba immédiatement après avoir reçu une injection intra-musculaire de 50.000 unités de pénicilline. Cette femme était sensibilisée à divers allergènes et avait déjà subi des traitements de désensibilisation. En dix huit mois, elle avait également reçu de nombreuses injections de pénicilline. Six semaines avant la dose fatale, elle avait constaté, une semaine après une injection de pénicilline, une réaction urticarienne. Aucun test cutané n'a été fait, et l'on n'a pas procédé à la vérification anatomopathologique.

De 1949 date l'observation de CHAPTAL, BRUNEL, JEAN et CABANETTE, concernant deux exemples d'accidents convulsifs dont un mortel. Ces auteurs rappellent que la pénicillinothérapie par voie intra-rachidienne expose à trois sortes d'accidents : méningite pénicillinique non spécifique, souvent tardive et sans gravité ; accidents du type méningo-myéloradiculaire, d'apparition tardive à la suite de l'injection de doses élevées et très concentrées, dépendant de phénomènes vasomoteurs, d'ordre allergique, au point d'injection du médicament ; enfin accidents de type convulsif, relevant des propriétés spéciales à la pénicilline. Ces dernières manifestations peuvent survenir dès le début du traitement, indépendamment de la dose injectée, et sont l'expression soit d'oedème cérébral, soit de lésions vasculaires et hémorragiques multiples : dans un de ces cas, l'évolution a été mortelle.

Une pachyleptoméningite syphilitique (notons en passant la fréquence de la

spécificité dans nos observations) a été traitée en 1950 par SHAFER et SHENKIN par la pénicilline dans les conditions suivantes :

Il s'agissait d'une femme de 34 ans, présentant des symptômes de tumeur médullaire et une affection méningovasculaire spécifique. Une laminectomie intéressant les II, III, IV et Vèmes vertèbres thoraciques a été pratiquée sous anesthésie intra-trachéale à l'éther ; on incisa une dure-mère et une arachnoïde épaissies et adhérentes, et on fit une biopsie méningée pour confirmer le diagnostic de syphilis. On mit en oeuvre un traitement de pénicilline, 1.000 unités toutes les trois heures, entraînant une réaction pyrétique sévère et l'accentuation de tous les symptômes, enfin la mort en dix jours : on se trouvait devant une réaction de Herxheimer mortelle. L'examen du L.C.R., prélevé après l'intervention, l'autopsie, permirent d'affirmer que l'accentuation des symptômes n'était pas due à une aggravation opératoire ou à une infection pyogène. Histologiquement, il s'agissait nettement de syphilis et les aspects étaient bien en accord avec une réaction de Herxheimer avec réactivation aiguë de la syphilis. Les lésions destructives étendues au niveau du système nerveux central et relevant de la réaction de Herxheimer consistaient en hémorragies focales, en nécroses délimitées, et en réaction inflammatoire aiguë.

C'est une observation analogue qu'ont rapporté MERKLEN et CAMBIER en 1950 : ces auteurs n'ont pu enrayer les accidents nerveux éveillés par un traitement pénicilliné pratiqué en raison d'ulcères

variqueux infectés, avec lymphangite, adénopathie inguinale douloureuse, hyperthermie et mauvais état général chez une femme âgée, anciennement traitée pour syphilis nerveuse.

L'injection intra-rachidienne de pénicilline concentrée faite au décours d'une méningite méningococcique par PASTEUR VALLERY-RADOT et collaborateurs entraîna un état de mal épileptique fatal. Celui-ci survint lors de la douzième injection intra-rachidienne, la dose de 150.000 unités ayant été injectée par erreur à la place des 20.000 unités quotidiennes diluées dans 4 cm³ de sérum physiologique. Il est possible que la forte concentration du produit, la durée du traitement - on en était au douzième jour - soient responsables de l'accident. La voie intra-rachidienne ne doit être utilisée pour la pénicilline qu'en cas d'absolue nécessité.

ISSAKIDIS, en 1951, a décrit à Athènes un cas de mort subite provoquée incontestablement par l'injection intra-musculaire de 100.000 U.O. de sel sodique, dilués dans le sérum physiologique. Le malade, âgé de 48 ans, était atteint d'asthme depuis vingt cinq ans, et présentait actuellement un certain degré d'emphysème pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite sans signe d'insuffisance cardiaque, et quelques accès brefs de bronchite fébrile. Lors de trois autres injections intra-musculaires de pénicilline, une légère dyspnée, de la pâleur, des sueurs, étaient survenues, cédant en quelques minutes. Les injections étaient espacées de six jours. A la quatrième survint un syndrome analogue aux précédents épisodes :

en 20-30 secondes, dyspnée, malaise, pâleur, sueurs profuses, mais cette fois cyanose alternant avec la pâleur, perte de connaissance, et à la quatrième minute, au lieu du rétablissement habituel, survint la mort, attribuable à un grand choc anaphylactique, peut-être à une anaphylaxie réflexe, attribuable aux impuretés contenues dans la pénicilline.

De 1952 date l'observation de BUTTERLY et FISHMAN, concernant une femme de 43 ans traitée pour épisode respiratoire fébrile par 300.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire. Six à huit heures plus tard, apparaissent des douleurs thoraciques hautes gauches irradiant dans l'épaule et le bras, tandis que la toux s'accroît, avec expectoration et dyspnée de plus en plus intense, nécessitant l'hospitalisation. Les antécédents sont nuls, les différents examens négatifs, sauf la dyspnée et la cyanose, un murmure systolique sans thrill, un rythme de galop diastolique, un oedème bilatéral des extrémités inférieures. Malgré l'oxygénothérapie, les digitaliques et les diurétiques, un état de choc s'installe, l'insuffisance cardiaque s'accroît, et la malade succombe au troisième jour. On avait envisagé une réaction de Herxheimer post-pénicillinique chez une femme à sténose coronaire par cardiopathie syphilitique, et infarctus du myocarde. A l'autopsie, les seules anomalies sont cardiovasculaires, et permettent de conclure à une aortite syphilitique avec déroulement de l'aorte et sténose des orifices coronaires, lésions inflammatoires évolutives, le tableau anatomopathologique ne pouvant être attribué avec certitude soit à une syphilis active, soit à une réaction d'Herxheimer locale

oedémateuse. Au niveau du myocarde, des foyers récents de nécrose ont été trouvés, sans doute secondaire à l'ischémie myocardique aiguë prolongée.

COHEN en 1952 rapporte une myélographie réalisée pour algie dorsale persistante ; l'examen ne révèle aucune lésion macroscopique, et le produit opaque est aspiré du canal rachidien, à la suite de quoi le malade accuse des céphalées et de la raideur de la nuque. Trois jours plus tard, l'état s'aggrave avec fièvre, pouls rapide et irrégulier, raideur douloureuse de nuque ; on fait une ponction lombaire qui ramène un liquide clair. Redoutant une réaction méningée, on injecte par voie intrarachidienne 300.000 unités de pénicilline en solution chlorurée isotonique. Quinze minutes plus tard surviennent des vomissements, des convulsions généralisées persistant pendant sept minutes, puis cinq autres crises convulsives en 45 minutes. On tente par une ponction lombaire d'aspirer la pénicilline. Mais au cours même de la ponction, la respiration s'arrête et la mort survient. La vérification nécropsique ne montre que des lésions nerveuses centrales, congestion vasculaire extravasation sous-arachnoïdienne de sang, amas périvasculaires de mononucléaires, et amas polymorphonucléaires au niveau des méninges, pétéchies hémorragiques dans la corticale cérébelleuse et les ganglions de la base.

HIGGINS et ROTHCHILD ont vu survenir, en 1952, un choc anaphylactique mortel chez un homme de 57 ans ayant reçu 300.000 unités de pénicilline procaine G par voie intra-musculaire, dans les soins post-opératoires systématiques. Les symp-

tômes se déclenchèrent une minute et demie après l'injection, sous forme de cyanose, toux, suivies de spasmes musculaires toniques, respiration difficile, pression imprenable. Le traitement d'urgence a consisté en atropine intra-veineuse, adrénaline intra-cardiaque, aminophylline par voie veineuse, respiration assistée. Il a échoué et le malade a succombé dix minutes après l'injection de pénicilline. Dans les anamnétiques, on trouva l'administration de pénicilline deux ans auparavant, sans aucune réaction.

THOMSON, en 1952, rapporte un cas de mort subite après injection de pénicilline, et souligne le caractère d'extrême rareté de cet accident. Un homme de 67 ans est traité pour rétrécissement urétral par des bougies ; pour prévenir les complications infectieuses, on fait chaque mois une injection de 300.000 unités de pénicilline G, pendant quatre mois, puis une injection de pénicilline-procaïne pendant les mois qui suivent. A la dixième injection, le dixième mois, survient un léger coma avec contracture du bras gauche et déviation conjuguée des yeux ; les symptômes ont disparu en quatre jours. Deux injections plus tard, apparaissent des manifestations plus graves, nausée immédiate, cyanose, puis vomissements, oedème labiolingual, pouls incomptable, dyspnée, et mort en dix minutes. A l'autopsie, on trouve de petites pétéchies au niveau du péricarde : pour THOMSON, il s'agit bien d'une sensibilisation à la pénicilline.

BEICKERT et NOETZEL ont rapporté un cas de mort par sensibilisation à la pénicilline (1952), CALDANA et BOTTOLI, un

choc anaphylactique mortel après injection intra-musculaire de pénicilline (1953).

CURPHEY a rapporté en 1953 deux cas d'anaphylaxie mortelle après injection intra-musculaire de pénicilline chez des sujets asthmatiques anciens et ayant présenté des manifestations d'intolérance à la pénicilline.

Le premier malade, une femme asthmatique, accuse trois minutes après l'injection intra-musculaire de 300.000 U. de pénicilline procaine en solution aqueuse, une sensation de constriction thoracique : malgré un traitement adrénalinique immédiat et énergique, elle décède dans les cinq minutes. Elle avait été vue à plusieurs reprises pour des crises d'asthme grave, et avait eu de nombreuses injections de pénicilline pour sinusite et pharyngite aiguës récidivantes. Pendant les derniers mois, elle avait reçu trois ou quatre injections de 300.000 U. de pénicilline sans aucune réaction. Il existait cependant des antécédents d'allergie à la pénicilline huileuse.

Le second malade de CURPHEY était un homme de 63 ans, atteint d'asthme et de bronchiectasies de longue date. Il avait été traité par les aérosols de pénicilline en 1947, et fin 1951 par une injection intra-musculaire de 400.000 U. de pénicilline cristallisée plus 0 g,5 de streptomycine, avec dyspnée consécutive, convulsion, et mort en neuf minutes. L'autopsie permit de retenir une tendance allergique devant les infiltrations éosinophiles intenses au niveau des poumons, de la rate, de la moelle osseuse. Chez la première malade, on trouva un état

emphysémateux marqué de tous les lobes pulmonaires avec image rappelant celle de la mort anaphylactique du cobaye, ce qui contraste avec les faits généralement observés chez le chien, le lapin, l'homme. Les lésions histologiques étaient très minimes. Si l'on n'avait pas disposé des anamnétiques, le seul aspect anatomopathologique n'aurait pas permis le diagnostic d'allergie.

Sur six réactions anaphylactiques à la pénicilline rapportées par MAYER et collaborateurs, une seule devait évoluer vers la mort (1953) :

Un homme de 47 ans est vu en 1943, avec des antécédents de syphilis mal soignée ; la réaction de Kahn est positive. On fait un traitement arsenical et dans les années qui suivent, un traitement pénicillinique, répété trois ans de suite, avec des doses totales respectives, de 2.500.000 U, 5.000.000 U et 7.000.000 U, sans incident. En novembre 1951, le malade se soigne seul pour un épisode respiratoire aigu et prend des pastilles à la pénicilline, ce qui entraîne une syncope fugace. Devant la positivité persistante de la sérologie, on injecte, début 1952, une nouvelle dose de 300.000 U de pénicilline procaine aqueuse par voie intra-musculaire. Immédiatement après l'injection, le malade signale une sensation curieuse intrathoracique, analogue à celle éprouvée lors de la prise de comprimés per os ; en quelques minutes, il tombe dans le coma, avec pouls et tension imprénables et mort en quelques minutes. Il n'a pas été fait d'autopsie.

Le malade de PICK et PATERSON - 1953 -

une femme de 31 ans, atteinte d'asthme bronchique, depuis deux ans et demi, fait de fréquentes complications infectieuses respiratoires ; en janvier 1952 elle est traitée pendant quatre jours par 500.000 U de pénicilline par jour ; en décembre 1952, nouvel épisode respiratoire infectieux avec crise d'asthme, nécessitant à nouveau 500.000 U de pénicilline, provoquant un léger et fugace malaise. La seconde injection de 500.000 U, faite le lendemain et comme la précédente sous le couvert d'adrénaline, entraîne cinq minutes plus tard, une douleur précordiale qui disparaît en quelques secondes. La malade redevient normale, mais cinq minutes plus tard, perd connaissance, avec respiration rare, et mort en quelques minutes.

Il est possible qu'une réaction grave ait été évitée le premier jour par l'adrénaline associée à la pénicilline. A la seconde injection, on avait utilisé une adrénaline d'action lente, qui a permis l'accident.

R.C. BELL en 1954 a rapporté un cas de mort quelques minutes après l'injection de 300.000 U de pénicilline G chez un homme de 47 ans ; dès les premières secondes qui ont suivi l'injection, le malade a signalé son malaise, avec pâleur, yeux injectés, membres cyanosés, écoulement liquide de la bouche, signes intenses d'œdème pulmonaire à l'auscultation. Malgré le traitement d'urgence, oxygénothérapie, cardiotoniques intraveineux, la mort est survenue en quelques minutes. A l'autopsie, on devait constater l'œdème pulmonaire et aryépiglottique, une trachée rose. Il n'existait aucun antécédent d'allergie, et la pénicilline et la procaine antérieurement administrées n'avaient entraîné aucune complication ; mais on n'avait

jamais donné de pénicilline-procaïne.

UTTER et BOWMAN, en 1954, ont vu un homme traité pour angine et refroidissement par 300.000 U de pénicilline injectées par sa femme. Il avait reçu de la pénicilline à trois ou quatre reprises pour les épisodes respiratoires et par artériels sans aucune réaction. Cette fois, se développe immédiatement un urticaire généralisé, avec dyspnée, douleur constrictive, endothoracique. Le médecin, immédiatement appelé, injecte une solution d'adrénaline, du Bénadryl, et comme la respiration s'arrête, il injecte de l'adrénaline intracardiaque ; la mort n'en survient pas moins quinze minutes après l'injection de pénicilline. La réaction anaphylactique fatale a été si rapide qu'à l'examen microscopique on n'a pu constater la classique réponse éosinophilique au niveau des poumons et de leur sécrétion. Aucun indice n'a permis de conclure à une injection intra-veineuse accidentelle d'un produit insoluble.

Les cas qui nous occupent semblent rares : cependant ROSENTHAL en 1954, ayant participé à une enquête du Bureau du Chief Medical Examiner de la ville de New-York sur les causes de mort subite, a relevé huit cas de mort subite consécutive à une injection de pénicilline. A l'autopsie, faite dans six cas, on a constaté que l'injection n'avait jamais été faite accidentellement dans la veine. Rien n'a permis d'incriminer une catégorie particulière de produit, ni des circonstances communes dans l'apparition de ces accidents.

C'est encore une réaction de Herxheimer qui s'est produite dans l'observation

de G. HUBER, concernant une femme de 39 ans traitée par une injection intra-musculaire de pénicilline pour ulcères trophiques des extrémités inférieures compliqués de cellulite. A la troisième injection, la malade perd connaissance, présente des convulsions, un exanthème urticarien et la mort survient en quatre jours. A l'autopsie, on constata un oedème cérébral, des hémorragies en suffusion, des lésions parenchymateuses. Le syndrome central a été attribué à la pénicilline, par analogie anatomopathologique avec les lésions secondaires à un accident médicamenteux. Il s'agit nettement d'accidents allergiques, étant donné la complication centrale, la bonne tolérance des doses antérieures, la coexistence de l'urticaire, les lésions de type allergique.

Dans un second cas, plus que d'allergie c'est de réaction de Herxheimer qu'il s'agissait chez une femme de 55 ans tabétique, recevant une injection intra-musculaire de pénicilline retard à la dose de 1.000.000 U. Dix heures plus tard, surviennent des phénomènes convulsifs, de la fièvre, une perte de la conscience, une agitation motrice, la mort survenant au huitième jour avec des signes de défaillance respiratoire et circulatoire d'origine centrale. Les aspects anatomocliniques de cette observation indiquent que le système nerveux central avait été lésé par la pénicilline : plutôt par réaction de Herxheimer que par allergie à la pénicilline. La destruction brusque et massive des spirochètes et de leurs endotoxines déclenche la réaction par hypersensibilité. La réaction de Jarisch-Herxheimer se produit au début du traitement par la pénicilline,

avec fièvre, par suite des effets toxiques des protéines bactériennes : si l'hyper-sensibilité intervient, la sensibilisation est alors créée vis-à-vis des germes pathogènes, et non vis-à-vis du traitement spirochéticide. Dans le traitement de la syphilis nerveuse, les doses doivent débiter très basses, pour être élevées progressivement ; et la pénicilline sera utilement précédée d'un traitement par métaux lourds.

Sur neuf cas d'anaphylaxie vis-à-vis de la pénicilline, FEINBERG a observé trois évolutions mortelles :

Un homme de 28 ans, blessé de guerre, voit sa plaie se compliquer de thrombose axillaire ou de gangrène gazeuse. On fait de la pénicilline intra-veineuse, 100.000 U, ce qui entraîne rapidement des sueurs froides, de la cyanose, une chute du pouls et une T.A. à 6/2. Un traitement d'urgence est mis en oeuvre, qui n'évite pas la mort en deux heures. A l'autopsie on constate des poumons emphysémateux et oedématisés, de l'engorgement et de la congestion des vaisseaux, une infiltration lymphocytaire périportale hépatique, une thrombose de la veine axillaire droite. Le diagnostic a été : thrombose de la veine axillaire et choc anaphylactoïde.

Un homme de 54 ans reçoit 800.000 unités de pénicilline injectées par le médecin de famille, quinze secondes plus tard il survient de la dyspnée, de la cyanose, du collapsus ; la mort survient en deux ou trois minutes, malgré toutes les mesures mises en oeuvre. Le malade était atteint d'asthme depuis dix ans, la dernière dose de pénicilline avait été re-

que deux ans auparavant, et il y avait eu vingt injections parfaitement tolérées. A l'examen nécropsique, on trouva de l'emphysème, une congestion de tous les vaisseaux pulmonaires, une hypertrophie modérée du coeur, une légère congestion des méninges et du cortex rénal.

Enfin un homme noir de 48 ans a reçu 300.000 U de pénicilline par voie intramusculaire pour urétrite, avec prurit généralisé immédiat, nausées, vomissements, collapsus, hypotension à 6/4, convulsions, oedème du poumon, râles ; là ponction lombaire donne un liquide normal. Malgré le traitement mis en oeuvre, la mort survient en cinq heures et demie. Aucune réaction n'était survenue après usage de pommade pénicillinée pour conjonctivite. Cependant la pénicilline per os avait autrefois provoqué du prurit et des vomissements. A l'autopsie on devait constater de l'oedème du poumon, de la congestion et des hémorragies des viscères, intestin, foie, rate.

ROMIEU en 1955 a rapporté un cas mortel d'intolérance à la pénicilline, pour lequel nous n'avons pu obtenir de détails. ANDERSEN en 1955 également a rapporté trois cas de choc anaphylactique probablement déclenché par la pénicilline. Un de ces cas concernait un asthmatique ayant déjà présenté des manifestations d'intolérance à l'antibiotique.

Enfin, en février 1957, CECCHINI et FERRETTI ont rapporté le cas d'une femme de 40 ans, atteinte d'asthme bronchique depuis l'âge de 23 ans, et qui avait été traitée antérieurement pour R.A.A. par la pénicilline ; celle-ci avait déclenché

(injections intra-musculaires) une certaine réaction, dyspnée, cyanose, tachycardie modérées et transitoires. Dans les suites d'une ablation de fibrome, la pénicilline devait reproduire ces incidents en plus accusés. Un an plus tard, on institue un traitement de l'asthme par des aérosols d'éphédrine et pénicilline. Mais avant même de commencer la première séance, des accidents graves de cyanose, dyspnée, tachycardie, lipothymie apparaissent. Pour établir la nature de ces accidents, on fit, dans les conditions optimales, un test cutané avec une solution de pénicilline : immédiatement se déclenchent une cyanose cutanéomuqueuse, un pouls filiforme, une dyspnée, intense, une perte de connaissance et la mort se produit en une minute, malgré un traitement immédiat et énergique.

- III -

DISCUSSION ETIOPATHOGENIQUE.

- :-

Les observations qui précèdent présentent des faits communs et aussi des oppositions. Si diverses voies d'introduction de la pénicilline peuvent aboutir aux mêmes accidents mortels, si certains accidents sont immédiats, et d'autres retardés à quelques jours, si la notion de traitement antérieur avec cette même pénicilline est inconstante, s'il existe dans un certain nombre de cas, des antécédents allergiques, c'est, nous semble-t-il, parce qu'en réalité, on se trouve devant deux ordres d'accidents, qui n'ont en commun que la cause, la pénicilline, et le résultat, l'issue fatale. Entre temps, le mécanisme et donc le déroulement des faits, vont différer.

On peut en effet grouper les observations en :

- réaction de Herxheimer,
- chocs anaphylactiques.

Dans la première catégorie, nous allons surtout trouver des cas d'injections intra-

rachidiennes de pénicilline effectuées en particulier pour syphilis ancienne ; des accidents tardifs ; l'absence de traitements pénicilliniques antérieurs ou, s'ils existent, l'absence de réactions pathologiques à ces traitements ; enfin, l'absence de tout stigmate d'allergie, et souvent la présence de convulsions.

Dans la seconde catégorie, au contraire, nous avons affaire à des injections aussi bien intra-musculaires qu'intradermiques, faites parfois à doses minimales ; mais les accidents sont immédiats, d'une seule tenue avec la fin de l'injection, puisque la cyanose, la dyspnée, le collapsus, suivent d'une demi-minute à une à quatre minutes la fin de l'injection ; quant à la mort, elle suit immédiatement. Dans ces cas, on peut ou non trouver un traitement pénicillinothérapique antérieur, une tolérance ou une intolérance à l'antibiotique. Mais dans la grande majorité des cas, on se trouve devant un sujet à stigmates allergiques, et très souvent devant un asthmatique.

°°°

Le mode d'administration dans le cas d'hypersensibilité à la pénicilline, importe peu ; si la voie intra-musculaire domine, c'est qu'on pratique aussi, elle est la plus fréquemment utilisée. Mais il existe des cas où la voie intradermique a été utilisée, et aussi la voie intra-veineuse ; des réactions graves, bien que non mortelles, ont suivi des administrations par voie orale, par instillation intranasale, par aérosols. Puisque la dose importe peu, donc la concentration

sanguine du médicament, son mode d'administration n'a pas de rôle dans l'apparition des accidents. L'injection de 10 U a pu provoquer des réactions violentes. Donc ni la voie d'introduction, ni la dose administrée, ni enfin la préparation pénicillinique, ne doivent être retenues. De plus, il semble exister des anaphylaxies croisées entre les diverses préparations de pénicilline.

Les réactions et l'évolution sont assez superposables d'un cas à l'autre. Si dans les cas bénins, tout se borne à l'apparition d'une éruption urticarienne, d'une dyspnée légère et passagère, dans les cas graves, le choc est réalisé, avec sa cyanose, sa pâleur, sa dyspnée intense, sa sensation de constriction subjective, endothoracique, sa chute tensionnelle, son pouls imprenable, sa perte de conscience, la mort apparaissant en peu de temps, deux minutes au moins, deux heures ou quelques heures au plus ; cliniquement, anatomopathologiquement, il s'agit d'une mort par choc, ou par asphyxie.

A l'autopsie, on peut ne trouver que très peu de lésions, ou même un aspect pratiquement normal à tous les niveaux, ce qui d'ailleurs est déjà un élément de poids pour éliminer toute autre cause de mort subite. Mais le plus souvent on constate de l'emphysème, de l'oedème du poumon et des bronches, de la congestion des poumons avec de petites hémorragies, une congestion de la rate et des reins. Il faut éliminer l'embolie par injection intra-veineuse accidentelle, ce que l'autopsie permet généralement d'établir ; de plus, on prélèvera du sang des cavités

cardiaques et on en dosera la teneur en pénicilline et surtout en anticorps pour la pénicilline par la technique du transfert passif.

Dans le choc anaphylactique, il faut rechercher l'administration antérieure de pénicilline, ce qui est constaté dans la majorité des cas : injections ou administration par d'autres voies, dans les mois, années, ou même simplement semaines ou jours. Il faut cependant que quelques semaines au moins se soient écoulées depuis la dernière dose qui, elle, n'avait entraîné aucun incident, ou quelques manifestations mineures auxquelles on avait eu tort de ne pas donner plus d'attention, la dose précédant celle déclenchante ayant été nettement sensibilisante. Dans de nombreux cas, il y avait eu des réactions généralement mineures, mais nettes. Dans la majorité des cas cependant la réaction grave n'est pas précédée d'une "maladie sérique", mais celle-ci peut exister, et il est bon de la noter et d'en tenir compte.

Très fréquemment enfin, le malade présente avant tout traitement antibiotique des manifestations nettement allergiques, et plus spécialement asthmatiques. Dans les 35 cas mortels que nous avons réunis, cette notion d'asthme apparaît très fréquemment. Les antécédents allergiques peuvent être héréditaires, familiaux. FEINBERG s'élève contre l'opinion de certains auteurs pour qui une sensibilisation à certaines levures et à certaines spores, comme c'est souvent le cas dans l'asthme et le rhume des foins, entraîne automatiquement une sensibilisation à la pénicilline. Cet auteur a constaté une sensibilisa-

tion de certains malades aux tests cutanés par des extraits de *Penicillium*, alors que la pénicilline était parfaitement tolérée, jusqu'au jour où la répétition des injections avait enfin créé la sensibilisation.

Il est difficile de rechercher une sensibilisation à la pénicilline, puisqu'un test intradermique peut à lui seul déclencher des accidents graves. Il faut alors procéder très progressivement et par scarifications en premier lieu.

Devant un malade allergique, asthmatique, il faut donc être très prudent avant d'entreprendre un traitement par la pénicilline.

Dans la deuxième catégorie d'accidents, il s'agit d'une réaction de Jansch-Herxheimer, observée, dans nos cas, en particulier chez les spécifiques anciens. On sait qu'une telle réaction peut consister en un malaise général avec fièvre, ou encore en une réaction locale au siège de l'atteinte syphilitique. Ce qui se produit avec les médicaments antisypilitiques peut avoir lieu avec la pénicilline : il y a exacerbation d'une lésion assoupie, en particulier au niveau de l'appareil cardiovasculaire. Dans les cas primaires, et dans la syphilis nerveuse, la réaction est considérée comme très fréquente, apparaissant dans 75 pour 100 des cas sous la forme d'un choc thérapeutique. Après la première ou la seconde injection, le choc se produit, mais il demeure bénin et sans conséquences en cas de syphilis primaire ou de neurosyphilis, alors que dans les localisations cardiovasculaires, la réaction risque d'entraîner une occlusion coronarienne ou la rupture d'un anévrysme et par là la mort rapide.

On comprend que la pénicilline soit capable de réactiver une infection ancienne, en agissant sur les spirochètes et leurs toxines, en libérant leurs protéines ; on assiste alors à un choc dont le mécanisme va se rapprocher du choc anaphylactique précédant.

Si ces faits sont rares dans leur forme extrême, mortelle, ils sont par contre relativement fréquents dans leur évolution bénigne. Ils doivent être connus, car leur apparition est absolument imprévisible dans beaucoup de cas. S'il faut être prudent dans l'emploi de la voie intrarachidienne, dans le traitement qui risque de réveiller de vieilles lésions cardiovasculaires spécifiques assoupies, il faut également n'utiliser le traitement répété qu'avec les plus grandes précautions chez l'allergique, chez l'asthmatique. Enfin il ne faut pas oublier qu'en l'absence de toute prédisposition, la répétition de l'administration d'un médicament est toujours capable à elle seule de créer cette sensibilisation dont nous avons vu les plus redoutables effets.

- IV -

CONCLUSIONS

- : -

I.- Nous avons réuni trente cinq observations qui illustrent les accidents mortels susceptibles de survenir, exceptionnellement il est vrai, au cours de traitements pénicillinothérapiques. Ces accidents mortels peuvent se ranger sous deux rubriques étiopathogénique et anatomoclinique :

- les chocs anaphylactiques, immédiats,
- les réactions de Herxheimer, plus ou moins tardives.

II.- En rapprochant les données fournies par ce matériel clinique, nous avons constaté - le fait est bien connu - que ni la voie d'introduction du médicament, ni la dose, ni la nature du produit, ne permettent de prévoir l'accident. Dans le cas de choc anaphylactique, la répétition des doses, la notion de réactions minimales antérieures, l'existence d'un terrain allergique, en particulier asthmatique, sont des facteurs nettement favorisants.

III.- La réaction d'Herxheimer risque de se produire sous une forme grave, en particulier dans les syphilis anciennes, de siège cardiovasculaire surtout. Comme tout médicament antisypilitique, la pénicilline en détruisant spirochètes et toxines, libère des protéines, et en même temps qu'elle favorise le choc, elle réveille le processus assoupi.

IV.- Un test intradermique, même en scarification et à faible dose, a pu entraîner un accident mortel ; il faut donc être prudent, même dans la recherche systématique d'une sensibilisation.

V.- Les accidents mortels de la pénicillinothérapie demeurent d'une extrême rareté ; il faut cependant en tenir compte, et dans l'analyse des cas publiés, il apparaît qu'en ayant tenu compte de réactions minimales antérieures, ou de l'existence d'un terrain allergique, on aurait pu éviter ces dramatiques manifestations dans un grand nombre de cas.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : DEGOS

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

— : —

- A.H. ANDERSEN
Anaphylactic shock after penicillin
injection : three fatal cases
Ugeskr. Laeger CXVII p. 1237-1240
22 sept. 1955
- E.E. BARKSDALE, D.M. FROST, J.J. NOLAN
Reaction from penicillin with case
report of one fatality
U.S. Naval Med Bull. XLVIII p. 833
1948
- P. BEICKERT, H. NOETZEL
Todesfall bei Penicillinuberempfindlich-
keit
Klinisch Woch. XXX p. 37 1952
- R.C. BELL
Penicillin fatality, report of a case
Lancet I p. 13 1954
- J.M. BUTTERLY, L. FISHMAN
Jarisch-Herxheimer reaction following
penicillin therapy in case of syphili-
tic aortitis
Journ. Am. Med. Assoc. CXLVIII p. 370-
371
2 fév. 1952

CALDANA, BOTTOLI

Shock anafilattica letale da
iniezione intramuscolare di penicillina
Minerva Medica XCIII p. 1515 1953

M. CECCHINI, P. FERRETTI

Intolérance mortelle à la pénicilline
(contribution clinique)
Presse Médicale LXV p. 254 9 fév. 1957

J. CHAPTAL, D. BRUNEL, R. JEAN, J. CASANETI

Deux cas d'accidents convulsifs dont
l'un d'évolution mortelle au cours de
traitement par pénicilline intra-
rachidienne
Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier 1er
avr. 1949

M.M. COHEN

Fatality following use of intrathecal
penicillin. Case report
Journ. Neuropath. XI p. 335-342 juil-
let 1952

T.J. CURPHEY

Fatal anaphylaxis in bronchial asthma
following administration of penicillin:
report of two cases with autopsy
findings
New York State Journ. Med. LIII
p. 1107-1110 1er mai 1953

W.C.L. DIEFENBACH

Fatal Jarisch-Herxheimer reaction
with sudden aneurysmal dilatation and
complete bronchial occlusion following
penicillin therapy
New England Journ. Med. CXXLI p. 95 1949

R.L. ETTER, G. MERRYMAN

Anaphylactic shock and death due to
penicillin. Report of a case
Annals of Allergy XII p. 453-454
juil-août 1954

- S.M. FEINBERG, A.R. FEINBERG, C.F. MORAN
Penicillin anaphylaxis, non fatal and
fatal reactions
Journ. Am. Med. Assoc. CLII p. 114-119
9 mai 1953
- G.A. HIGGINS, T.P.E. ROTHCHILD
Fatal anaphylactic shock from procaine
penicillin
New England Journ. Med. CCXLVII p.644
23 oct. 1952
- G. HUBER
Complications neurologiques centrales
par pénicilline (allergose cérébrale
médicamenteuse et réaction de Herx-
heimer)
Deut. Ztschr. Nervenhe. CLXXI p. 460-
473 1954
- A.D. ISSAKIDIS, Ph. MASSE
Mort subite après injection intra-
musculaire de 100.000 U.O. de sel so-
dique de pénicilline G cristallisée
Presse Méd. LIX p. 1370 20 oct. 1951
- P.S. MAYER, M.M. MOSKO, P.J. SCHUTZ,
F.A. OSTERMAN, L.H. STEEN, L.A. BAKER
Penicillin anaphylaxis
Journ. Am. Med. Assoc. CLI p. 351-353
31 janv. 1953
- F.P. MERKLEN, J. CAMBIER
Réaction de Jarisch-Herxheimer mortelle
à la pénicilline dans une syphilis
nerveuse ancienne
Soc. Fr. Dermatol. 6 juillet 1950
- J.F. PICK, J.F. PAKERSON
Fatal anaphylactic shock due to
Penicillin
Brit. Med. Journ. II p. 1605-1607
12 sept. 1953

J. RABINOVITCH, M. SNITKOFF

Acute exfoliative dermatitis and
death following penicillin therapy
Journ. Am. Med. Assoc. CXXXVIII p.496-
498 16 oct. 1948

Cl. ROMIEU, L. BERTRAND, J. GARY BOBO,
H. POURQUIER, J.L. VIALA

A propos d'un cas mortel d'intolérance
à la pénicilline
Soc. Sc. Méd. Montp. 24 juin 1955

B. SHAFFER, H.A. SHENKIN

Fatal Herxheimer reaction following
Penicillin therapy ; report of case
of syphilitic pachymeningitis
Am. Journ. Syph. XXXIV p. 78-82
janvier 1950

W.O. THOMSON

Sudden death following an injection
of Penicillin
Brit. Med. Journ. II p. 70-72 12
juillet 1952

A. ROSENTHAL

Eight fatal anaphylactic reactions
to penicillin
New York Journ. Med. LIV p. 1485-
1487 15 mai 1954

PASTEUR VALLERY-RADOT, P. MILLIEZ,

Cl. LAROCHE, J. HAZARD

Etat de mal épileptique fatal après
une injection intra-rachidienne de
pénicilline concentrée au décours
d'une méningite cérébrospinale à
ménococoques
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
25 mai 1951

G.L. WALDBOTT

Anaphylactic death from penicillin

Journ. Am. Med. Assoc. CXXXIX p. 526

19 fév. 1949

... Editorial : Fatal allergic reactions
to penicillin

Journ. Allergy XXIII p. 383

juill 1952

TABLE DES MATIERES

— : —

	Pages
I.- Introduction	15
II.- Exposé clinique	19
III.- Discussion étiopathogénique	35
IV.- Conclusions	41
Bibliographie	43

— : —

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

